

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 24 059 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 24 059.5
㉑ Anmeldetag: 21. 7. 87
㉒ Offenlegungstag: 18. 2. 88

⑤① Int. Cl. 4:
C 07 D 451/12
C 07 D 453/02
C 07 D 451/14
C 07 D 451/04
C 07 D 451/02
C 07 D 209/42
C 07 D 471/08
C 07 D 471/18
A 61 K 31/395
A 61 K 31/16
A 61 K 31/215
C 07 D 453/06

DE 37 24 059 A 1

⑤① // (C07D 451/00,209:04,231:56,333:04,213:04,333:52,311:04,215:02,207:02)

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
30.07.86 GB 18614/86

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
07.08.86 DE 36 26 703.1

⑦① Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦② Erfinder:
Azria, Moise, Dr., Basel, CH; Buchheit, Karl-Heinz,
7850 Lörrach, DE; Dixon, Keith Arnold, Dr.,
Neuenegg, CH; Engel, Günther, Dr., 7858 Weil, DE;
Giger, Rudolf Karl Andreas, Muttenz, CH

⑤④ Verwendung von mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureestern und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen sowie von Imidazolyl-carbazolen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Stress stehende Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe
.....

Verwendung von mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureestern und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen, insbesondere von Verbindungen der Formel I,

A-B-C-D

worin A, B, C und D im Anspruch 3 definiert sind sowie der Formel Ia zur Behandlung von bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von psychiatrischen Störungen, ferner der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden, wobei zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe die Verbindungen nasal in einer zur nasalen Verabreichung geeigneten galenischen Form erfolgt. Ein Teil der Verbindungen ist ebenfalls zur Behandlung von Angstzuständen geeignet. Ein Teil der Verbindungen der Formel I, d. h. der Formel Ib, die im Anspruch 12 beschrieben werden, sind neu.

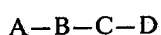
DE 37 24 059 A 1

Patentansprüche

1. Verwendung von mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureestern und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen sowie von Imidazolyl-carbazolen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoff z. B. von Peptiden.

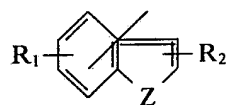
2. Verwendung von mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäuren und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen sowie von Imidazolyl-carbazolen zur Herstellung von Arzneimitteln, die geeignet sind zur Behandlung von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden.

3. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß man als mono- und bicyclische carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen Verbindungen der Formel I,

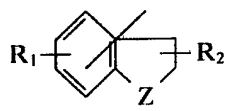


(I)

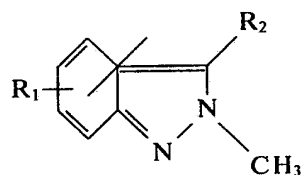
verwendet, worin A die Gruppen der Formeln



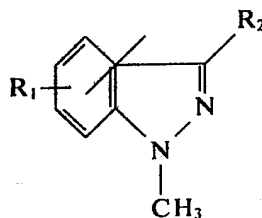
(II)



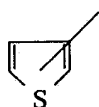
(IIa)



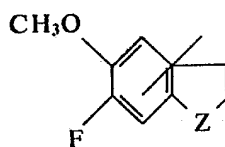
(IIb)



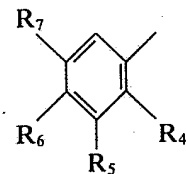
(IIc)



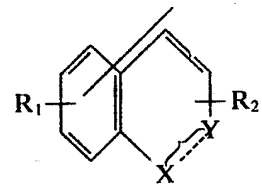
(II d)



(IIe)

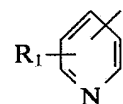


(III)



(IV)

oder



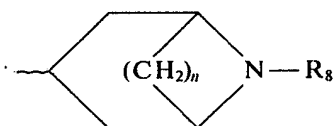
(V)

bedeutet, worin die freie Bindung in den Gruppen der Formeln II, IIa, IIb, IIc, IIe und IV sich an jedem der miteinander verbundenen Ringe befinden kann,

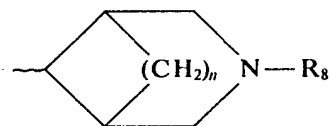
X-Y für $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{N}=\text{CH}-$ steht,

Z $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_3-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet,
 R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkyl, (C₁₋₄)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C₁₋₄)Alkylamino, di(C₁₋₄)Alkylamino, Mercapto oder (C₁₋₄)Alkylthio und
 R₃ für Wasserstoff, (C₁₋₄)Alkyl, Acyl, (C₃₋₅)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl stehen und
 R₄ bis R₇ unabhängig voneinander Wasserstoff, Amino, Nitro, (C₁₋₄)Alkylamino, di(C₁₋₄)Alkylamino, Halogen, (C₁₋₄)Alkoxy, (C₁₋₄)Alkyl, (C₁₋₄)Alkanoylamino, Pyrrolyl, Sulfamoyl oder Carbamoyl bedeuten, 5

B $-\text{C}-$ oder $-\text{SO}_2-$ bedeutet,
 C für $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ oder eine Bindung steht und
 D Gruppen der Formeln 10

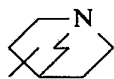


(VI)



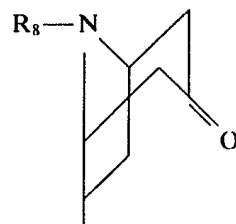
(VII)

worin n für 2, 3 oder 4 steht, 15



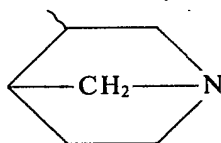
(VIII)

oder

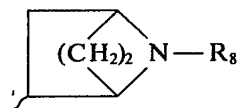


(IX)

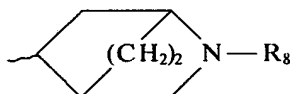
wobei sich in (VIII) die Bindung in den Stellungen 3 oder 4 befindet und worin R₈ für Wasserstoff, (C₁₋₇)Alkyl, (C₃₋₅)Alkenyl oder Aralkyl steht, bedeutet und falls B für CO steht, D zusätzlich noch Gruppen der Formeln 20



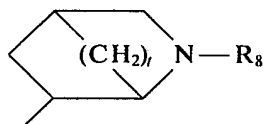
(X)



(XI)

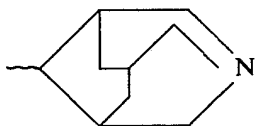


(XII)

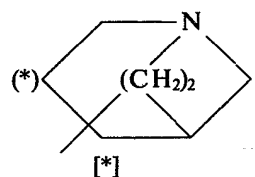


(XIII)

worin $t = 1$ oder 2 bedeutet, 45

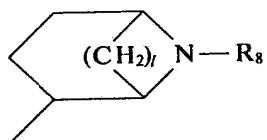


(XIV)



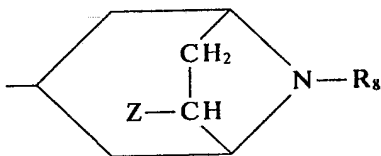
(XV)

worin sich die Bindung in den Stellungen 3(*) oder 4[*] befindet,



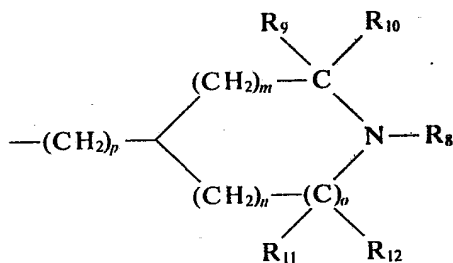
(XVI)

worin /2 oder 3 bedeutet,



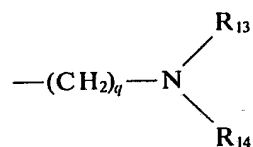
(XVII)

worin Z für (C₁₋₄)Alkoxy steht,



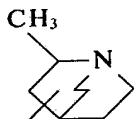
(XVIII)

worin R₉ bis R₁₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl stehen, $m = 0, 1$ oder 2 bedeutet und n, o und p unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,



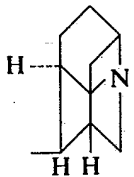
(XIX)

worin $q = 2$ oder 3 bedeutet,
R₁₃ und R₁₄ unabhängig voneinander für (C₁₋₄)Alkyl stehen,

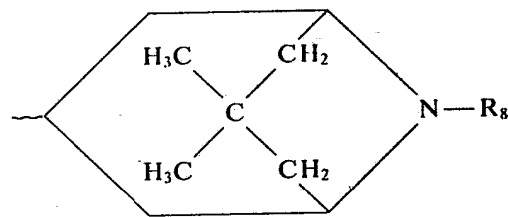


(XX)

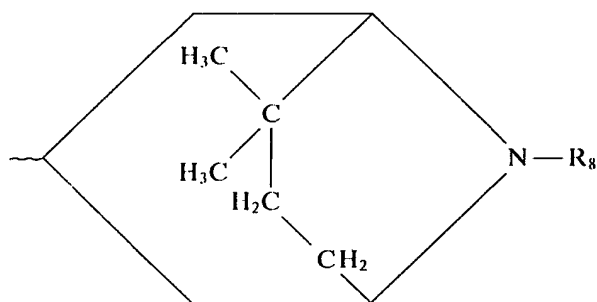
worin sich die Bindung in den Stellungen 3 oder 4 befindet,



(XXI)



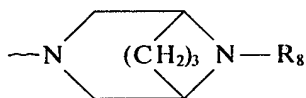
(XXII)



(XXIII)

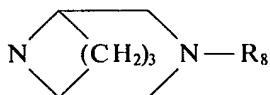
5

10



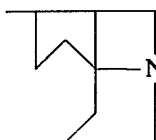
(XXIVa)

15



(XXIVb)

20

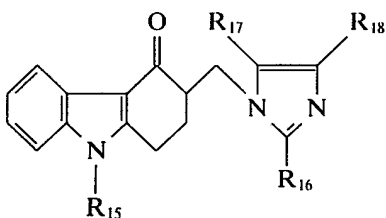


(XXV)

25

wobei R_8 jeweils obige Bedeutung besitzt, bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze und quaternäre Ammoniumsalze sowie Verbindungen der Formel Ia,

30



(Ia)

35

worin R_{15} Wasserstoff, (C_{1-10}) Alkyl, (C_{3-9}) Cycloalkyl, (C_{3-6}) Alkenyl, Phenyl oder Phenyl (C_{1-3}) Alkyl bedeutet und eine der Gruppen R_{16} , R_{17} und R_{18} für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl, (C_{3-7}) Cycloalkyl, (C_{2-6}) Alkenyl, oder Phenyl (C_{1-3}) Alkyl steht und jede der anderen Gruppen, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder (C_{1-4}) Alkyl bedeutet.

40

4. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I, worin A für Gruppen der Formeln II und III steht sofern $B = -CO-$, $C = -O-$ oder $-NH-$ und D Gruppen der Formeln (VII), (IX), (X), (XI) und (XIII) bis (XXV) bedeuten und worin A für Gruppen der Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) (IV) und (V) steht und B, C und D die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, zur Behandlung von Angstzuständen bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Angstzuständen geeignet sind, verwendet.

45

5. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindungen der Formeln I und Ia einsetzt:

50

Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester

Benzo[b]thiophen-3-yl-carbonsäure-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]-non-3-yl-ester

5-Fluoro-1-methyl-indol-3-yl-carbonsäure-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo-[3,3,1]-non-3-yl-ester

55

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

1-Methyl-indazol-3-yl-carbonsäure-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3 α -yl-amid

6. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, daß man zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden, die mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureester und -amide von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die Imidazolyl-Carbazole in einer nasalen Form verabreicht.

60

7. Eine galenische Form zur Verabreichung gemäß Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß diese mono- und bicyclische carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie Imidazolyl-Carbazole enthält.

65

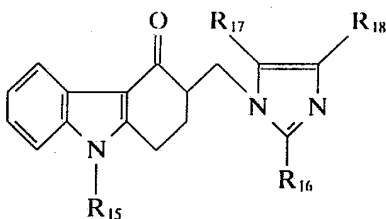
8. Eine galenische Form gemäß Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß diese als mono- und bicyclische

carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie als Imidazolyl-Carbazole Verbindungen der Formeln



(I)

und



(Ia)

die im Anspruch 3 definiert sind, enthält.

9. Eine galenische Form gemäß den Ansprüchen 7 und 8 dadurch gekennzeichnet, daß diese noch flüssige Verdünnungsmittel und Träger enthält, die für eine Verabreichung auf die Nasenschleimhaut verwendbar sind.

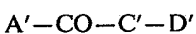
10. Ein Applikator, der mit einer Sprühvorrichtung zur nasalen Verabreichung der galenischen Form gemäß den vorhergehenden Ansprüchen 7 bis 9 versehen ist.

11. Eine in einem Applikator gemäß Anspruch 10 befindliche galenische Form, die aus einer flüssigen nasalen Verabreichungsform besteht, die zusammengesetzt ist aus folgenden Komponenten:

1. den in den Patentansprüchen 1 und 3 beschriebenen Verbindungen
2. einem Konservierungsmittel und
3. einem flüssigen Verdünnungsmittel oder Träger, der für die Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet ist,

und durch Vermischen der Komponenten gemäß 1, 2 und 3 hergestellt wird.

12. Verbindungen der Formel Ib,



(Ib)

worin

1. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— oder —NH— und D' für eine Gruppe der Formel XIX, worin q, R₁₃ und R₁₄ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, stehen,
2. A' für eine Gruppe der Formel III, worin R₄ und R₆ jeweils Wasserstoff und R₅ und R₇ jeweils Chlor bedeuten, C' für —O— und D' für eine der Gruppen (VI), worin n, 3 steht und R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, oder (VIII) stehen,
3. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel XX, worin sich die Bindung in den Stellungen 3 oder 4 befindet, stehen,
4. A' für eine Gruppe der Formel IIa, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —NH— oder —CH₂— und D' für eine Gruppe der Formeln (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, oder (VIII), worin sich die Bindung in den Stellungen 3 oder 4 befindet, stehen,
5. A' für eine Gruppe der Formel IIb, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
6. A' für eine Gruppe der Formel IIc, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
7. A' für eine Gruppe der Formel IId, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
8. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —NCH₃— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
9. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (XXI) stehen,
10. A' für eine Gruppe der Formel III, worin R₄—R₇ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —NH— und D' für eine Gruppe der Formel (XXII), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
11. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁ eine 6-Hydroxy- oder 6-Methoxy- oder 5-Methyl-Gruppe, R₂ Wasserstoff und Z —NH— bedeuten, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,

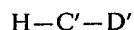
12. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für eine Bindung und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
13. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (XXIII), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen, 5
14. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (XXII), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
15. A' für eine Gruppe der Formel IIe, worin Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen, 10
16. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für eine Bindung und D' für eine Gruppe der Formel (XXIVa), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen, 15
17. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁, R₂ und Z die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, C' für eine direkte Bindung und D' für eine Gruppe der Formel (XXIVb), worin R₈ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, stehen,
18. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁ und R₂ die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen, Z einen N-Acyl-Rest, C' für —O— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ die obige Bedeutung besitzt, stehen, 20
19. A' für eine Gruppe der Formel II, worin R₁ Hydroxy, R₂ Wasserstoff und Z —NH— bedeuten, C' für —CH₂— und D' für eine Gruppe der Formel (VI), worin R₈ obige Bedeutung besitzt, stehen,
- und deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen. 25
13. Die Verbindungen gemäß Anspruch 12 sind:
- N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]indol-2-carboxamid
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]indol-3-carboxamid
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]indol-4-carboxamid 30
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]indol-6-carboxamid
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]indol-7-carboxamid
 5-Indolcarbonsäure-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]ester
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]-3-bromindol-5-carboxamid
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]-3-jodindol-5-carboxamid 35
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]-3-methylindol-5-carboxamid
 N-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]-1-methylindol-5-carboxamid
 3,5-Dichloro-benzoesäure-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl-ester
 3,5-Dichloro-benzoesäure-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-ester
 (2R*,3S*)-1H-Indol-3-carbonsäure-2-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-ester 40
 (2S*,3S*)-1-Indol-3-carbonsäure-2-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-ester
 3RS-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl-carbonsäure)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amid
 2-Methyl-indazol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 1-Methyl-indazol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 2-Methyl-indazol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester 45
 Thiophen-2-carbonsäure-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-ester
 Thiophen-3-carbonsäure-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-ester
 1-Acetyl-1H-indol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 1H-Indol-3-carbonsäure-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl-methyl-amid-amid
 9r-Benzthiophen-3-carbonsäure-3-aza-adamantan-9-yl-ester 50
 9s-Benzthiophen-3-carbonsäure-3-aza-adamantan-9-yl-ester
 4-Amino-5-chloro-2-methoxy-benzoesäure-7-dimethyl-(1 α H,3 α ,5H)-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl-amid
 6-Methoxy-1H-indol-3-carbonsäure-(1 α H,5 α H)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 6-Hydroxy-1H-indol-3-carbonsäure-(1 α H,5 α H)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 Indol-3-carbonyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-an 55
 1H-Indol-3-carbonsäure-6,6,9-trimethyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-ester
 1H-Indol-3-carbonsäure-7,7,9-trimethyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-ester
 5-Methoxy-6-fluor-indol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 1H-Indol-3-carbonsäure-3-methyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl-amid
 Indol-3-carbonsäure-9-methyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl-amid 60
 5-Methyl-indol-3-carbonsäure-(1 α H,5 α H)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester
 3-(6-Hydroxyindolyl)-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -methylketon
 3-(6-Methoxy-2,3-dihydroindolyl)-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -methylketon
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib und deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen gemäß Patentanspruch 12 dadurch gekennzeichnet, daß man 65

a) zur Verbindung der Formel Ib, worin C' für —O— oder —NH— steht gelangt, indem man Verbindungen der Formel XXX,



(XXX)

worin A' die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzt oder ein reaktives Derivat hiervon oder einen Vorläufer der Säure oder des Derivates mit einer Verbindung der Formel XXXI,



(XXXI)

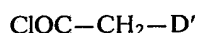
worin C' und D' jeweils die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzen oder einen Vorläufer der Verbindung umsetzt, oder

b) zu Verbindungen der Formel Ib, worin C' für $-\text{CH}_2-$ steht gelangt, indem man Verbindungen der Formel XXXII,



(XXXII)

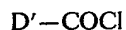
worin A' die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzt und Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, mit entsprechenden Verbindungen der Formel XXXIII,



(XXXIII)

worin D' jeweils die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzt, unter Bedingungen einer Grignard-Reaktion umgesetzt und falls Verbindungen hergestellt werden sollen, worin R_8 für Wasserstoff steht, die vorher vorhandenen N-Schutzgruppen nach erfolgter Reaktion abspaltet oder

c) zu Verbindungen der Formel I, worin C' für eine direkte Bindung steht gelangt, indem man die o. e. Verbindungen der Formel A' - Mg - Hal (XXXII) mit einer Verbindung der Formel XXXIV,



(XXXIV)

worin D' die jeweils im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzt unter den Bedingungen einer Grignard-Umsetzung miteinander umgesetzt oder

d) zu Verbindungen der Formel Ib, worin C' für eine $-\text{NCH}_3$ -Gruppe steht gelangt, indem man die o. e. Verbindungen der Formel (XXX) mit Verbindungen der Formel (XXXI), worin C' für $-\text{NCH}_3-$ steht, umgesetzt oder

e) zu Verbindungen der Formel Ib, worin Z für N-Acyl steht gelangt, indem man Verbindungen der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel II, worin R_1 und R_2 die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzen und Z für $-\text{NH}-$ steht, C für $-\text{O}-$ und D die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung besitzt, acyliert,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib in ihre Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze überführt.

15. Therapeutische Zusammensetzung enthaltend Verbindungen der Formel Ib oder ihre Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze gemäß Anspruch 12.

16. Verwendung von mono- und bicyclischen, carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureestern und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen insbesondere von Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen gemäß den Ansprüchen 1 und 3 zur Behandlung der Lungenembolie dadurch gekennzeichnet, daß von dieser Verwendung diejenigen Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, worin A für eine Gruppe der Formel III steht, worin R_4 und R_6 jeweils Wasserstoff und R_5 und R_7 jeweils Chlor bedeuten, B für CO, C für $-\text{O}-$ und D für eine Gruppe der Formel VI, worin $n = 2$ und $R_8 = \text{Methyl}$ bedeuten, stehen.

Beschreibung

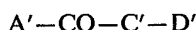
Die Erfindung betrifft die Verwendung von mono- und bicyclischen carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäureestern und -amiden von stickstoffhaltigen Alkoholen und Aminen sowie deren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen sowie von Imidazolylcarbazolen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehende Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden sowie eine galenische Form zur nasalen Verabreichung einen zur Verabreichung der galenischen Form geeigneten Applikator gemäß den Patentansprüchen 1 bis 16.

Ein Teil der Verbindungen, d. i. mono- und bicyclische carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von cyclischen Alkoholen oder Aminen, die Stickstoff als Ringatom enthalten, ist bereits aus beispielsweise den Belgischen Patenten Nos. 8 97 117; 9 00 425 und 9 01 274 bekannt, die für diese Verbindungen einen 5HT_3 -Antagonismus beschreiben. Es ist angegeben, daß die Verbindungen eine starke Wirkung gegen Migräne und als Antiarrhythmika besitzen. Ferner ist angegeben, daß die Verbindungen wirksam sind bei der Behebung von serotoninbedingten gastrointestinalen Störungen und bei der Beschleunigung der Magenentleerung. Ein weiterer Teil der Verbindungen ist bekannt aus den bekanntgemachten Europ. Patentanmeldungen 13 138, 2 00 444 und 2 14 772 und der bekanntgemachten Brit. Patentanmeldung 21 53 821A.

Von der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I und Verbindungen der Formel

Ia gemäß Patentanspruch 3 umfaßt.

Von den obigen Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen der Formel Ib,



(Ib)

gemäß Anspruch 12 neu.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin C' für —O— oder —NH— steht, d. i. die in den Substituentenkombinationen 1 bis 7, 9 bis 11, 13 bis 15 und 18 des Anspruchs 12 beschrieben werden gemäß Anspruch 14, Abschnitt a), erfolgt unter Verwendung des in der Belgischen Patentschrift No. 8 97 117 beschriebenen Verfahrens.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ib, worin C' für —CH₂— steht, die in den Substituentenkombinationen 4 und 19 des Anspruchs 12 beschrieben werden gemäß Anspruch 14, Abschnitt b) erfolgt unter Verwendung des in der Belgischen Patentschrift No. 9 03 984 beschriebenen Verfahrens.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin C' für eine direkte Bindung steht, die in den Substituentenkombinationen 12, 16 und 17 des Anspruchs 12 beschrieben werden gemäß Anspruch 14, Abschnitt c) erfolgt unter Verwendung des in der Belgischen Patentschrift No. 9 03 984 beschriebenen Verfahrens.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin C' für eine —NCH₃—Gruppe steht, die in der Substituentenkombination 8 gemäß Anspruch 12 beschrieben werden gemäß Anspruch 12, Abschnitt d) erfolgt wie für das Verfahren des Anspruchs 14, Abschnitt a) angegeben. Die entsprechende Ausgangsverbindung erhält man durch Umsetzung des entsprechenden Amins mit Chlorameisensäureethylester und Reduktion des Umsetzungsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin Z für N-Acyl steht, die in der Substituentenkombination 18 des Anspruchs 12 beschrieben werden, erfolgt gemäß dem Verfahren des Anspruchs 14, Abschnitt e) durch Umsetzung der in der Belgischen Patentschrift No. 8 97 117 beschriebenen Verbindung mit einem Acylierungsmittel beispielsweise Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid usw.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib können in ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze übergeführt werden.

Die günstige 5HT₃-antagonistische Wirkung der bevorzugten Verbindung der vorliegenden Erfindung, d. i. des Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ethers (ICS 205-930), auf den Kaninchen-Vagus, das Kaninchenherz und das Meerschweinchenileum, ist aus der Publikation von P. Donatsch et al. in Brit. Journal of Pharmacol. (1984), 81, 348, bekannt. In der Belg. Patentschrift 8 97 117 ist beschrieben, daß diese Verbindung und deren Derivate eine antipsychotische Wirkung besitzen.

Erfindungsgemäß wurde nunmehr gefunden, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen geeignet sind. Diese psychiatrischen Störungen können soziale Entzugserscheinungen, manisch-depressive Psychosen, Psychosen und andere in Verbindung mit Streß stehende Krankheiten und Störungen des Wachheitszustandes wie beispielsweise geriatrische Krankheitsbilder betreffen.

Ferner sind die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen geeignet zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden.

Die gemäß der Erfindung verwendeten Verbindungen mit Ausnahme derjenigen Verbindungen der Formel I, worin A für Gruppen der Formeln II und III, B für —CO—, C für —O— oder —NH— und D für Gruppen der Formeln (VI), (VIII) und (XII) stehen sowie ebenfalls mit Ausnahme der Verbindungen der Formel Ia, besitzen zusätzlich zu den obigen Wirkungen noch eine angstlösende (anxiolytische) Wirkung. Diese angstlösende Wirkung der Verbindungen der Formel I, worin A für Gruppen der Formeln II und III steht sofern B = —CO—, C = —O— oder —NH— und D Gruppen der Formeln (VII), (IX), (XI) und (XIII) bis (XXV) bedeuten und worin A für Gruppen der Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IV) und (V) steht und B, C und D die in der ursprünglichen Definition angegebene Bedeutung besitzen, bildet ebenfalls einen Teil der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen können deshalb ebenfalls zur Behandlung von Angstzuständen verwendet werden.

Die bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen:

Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester (nachfolgend Verbindung E)
Benzo[b]thiophen-3-yl-carbonsäure-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]-non-3-yl-ester (nachfolgend Verbindung F)

5-Fluoro-1-methyl-indol-3-yl-carbonsäure-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]-non-3-yl-ester (nachfolgend Verbindung G)

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (nachfolgend Verbindung H)

1-Methyl-indazol-3-yl-carbonsäure-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]-non-3-yl-amid (nachfolgend Verbindung I)

Die Verwendbarkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung insbesondere der unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie der unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen kann den Resultaten der nachfolgenden Tests entnommen werden:

STUDIE A

Eine männliche Maus, die als Eindringling in einen Käfig mit einer häuslich gehaltenen, männlichen, erwachsenen Maus gesetzt wird, zeigt nur geringe Anzeichen einer sozialen Aktivität und eine starke Abwehrhaltung. Benzodiazepine und analoge Verbindungen erhöhen die Annäherungsaktivität der eindringenden Maus in solcher Situation (DIXON, TRIANGLE 21, 95—105 (1982), KRŠIAK, M., Br. Journal Pharmacol. 55, 141—150 [1975]). Die Verbindungen der Formeln I und Ia erhöhen in Dosen von 0,1 bis 1 mg/kg die auf Annäherung ausgerichtete soziale Aktivität.

STUDIE B

Unter Verwendung einer etwas abgewandelten Methodik im Vergleich zur Studie A mit einem größeren Käfig, der der Maus eine größere Bewegungsfreiheit erlaubt, wurde gefunden, daß die Verbindung E 45 Minuten nach i. p. Verabreichung in Dosen von 0,01 bis 100 Micron/kg bei der eindringenden Maus das soziale Verhalten steigert.

STUDIE C

Die in der Studie A geschilderte Situation wird verändert, wobei eine Begegnung zwischen männlichen Mäusen herbeigeführt wird, die während 6 Stunden ohne Nahrung geblieben sind. Es zeigt sich, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen in Dosen von 0,01 bis 1 mg/kg das auf die Annäherung gerichtete Betragen verlängern (K. Hausmann, A. K. Dixon, Physiol. Behav. 1982, 28, 743—745).

RESULTATE DER STUDIEN A, B UND C

In den geschilderten Studien verbessern die Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen, die sozialen Beziehungen der Versuchstiere in solchen Situationen untereinander, wo normalerweise Streßzustände ein solches Betragen verhindern würden. Dementsprechend zeigen die Resultate diese Versuche, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen geeignet sind, die unter Streß verursachten Beeinträchtigung des sozialen Betragens auszugleichen.

STUDIE D

Eine gestreckte Erwartungshaltung bei der Maus zeigt eine ambivalente Konfliktsituation, die durch mutmaßliche Anxiolytika (Käsermann H. P., Psychopharmacology [1986] 89: 31—37) gehemmt wird. Die Verbindungen gemäß Anspruch 4 und ihre Säureadditionssalze und quaternäre Ammoniumsalze verkürzen, falls sie 2 Stunden vorher verabreicht werden, die Dauer der gesteckten Erwartungshaltung von Mäusen, die sich auf einer erhöhten Plattform befinden. Daraus ist zu schließen, daß die Verbindungen in der Lage sind, eine unspezifische Angst, die unter streßbedingten Umständen entsteht, zu reduzieren und damit angstlösend zu wirken.

STUDIE E

Mäuse, die in eine neue Umgebung gebracht werden, beispielsweise durch Übersiedlung von einem Raum zum anderen mittels eines Wagens, zeigen eine Erhöhung des Plasma-Corticosteronspiegels, der durch Benzodiazepine und Barbiturate reduziert werden kann (Lahti R. A., Borsulm C., Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 11: 595—603, G. Le Fur et al., J. Pharm. exp. Ther. 211: 305—308). Die Verbindung gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen reduzieren den streßbedingten Corticosteron-Spiegel in Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg p. o. Die Verbindung E reduziert den streßbedingten Corticosteronspiegel in Dosen von 1 bis 10 mg/kg p. o. während Dosen von 0,1 bis 0,3 mg/kg die Plasmaspiegel dieses Hormons erhöhen. Das Profil der Verbindungen ist Diazepamähnlich.

Zusammengefaßt zeigen die Resultate dieser Studien, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere der unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen das auf die Begegnung ausgerichtete soziale Betragen in streßbedingten Situationen fördern. Dies legt nahe, daß diese Verbindungen verwendbar sind bei psychiatrischen Störungen, worin die Behandlung von sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten angezeigt erscheint. Die Erhöhung des Kortikosteronspiegels legt ebenfalls nahe, daß diese Verbindungen den Wachheitszustand verbessern und damit eine potentielle Verwendungsmöglichkeit bei der Behandlung von Störungen dieses Wachheitszustandes, wie er beispielsweise bei geriatrischen Krankheitsbildern auftritt, bieten. Die Verbindungen des Anspruchs 4 wirken zusätzlich angstlösend.

Die täglich zu verabreichenden Dosen der Verbindungen hängen von der Art und Schwere der zu behandelnden Störungen ab. Eine geeignete Dosisspanne, wie sie durch die Resultate dieser Studien nahegelegt wird,

beträgt von ca. 0,01 bis ca. 50 mg/kg/Person/Tag verabreicht in einer einzigen oder in mehreren Teildosen.

Von den Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere den unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihren Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen sowie den unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen haben sich die Verbindungen E, F, G, H, I, insbesondere die Verbindung E, als die besonders gut wirksamen erwiesen.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen können in freier Form oder in Form von pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumverbindungen verabreicht werden. Solche Salze können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und sie sind im allgemeinen auch schon bekannt. Sie besitzen eine Wirkungsstärke in der gleichen Größenordnung wie die freien Basen.

Die Verbindungen und ihre Salze können für die Anwendung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen auf an sich übliche Weise, insbesondere enteral, vorzugsweise oral beispielsweise in Form von Tabletten und Kapseln, oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Träger und Verdünnungsmittel für die orale Verabreichung umfassen Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Mannitol, Lactose etc., Granulierungsmittel und den Zerfall beschleunigende Mittel wie Stärke und Alginsäure, Bindemittel wie Stearinsäure und Gelatine, Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk. Suspensionen können Konservierungsmittel wie Ethyl-p-hydroxybenzoat, Suspensionsmittel wie Methylcellulose, Tenside usw. enthalten. Die parenteralen Formen sind zweckmäßigerweise gepufferte, wäßrige Lösungen (pH-Wert zwischen 4 und 5).

Für die obige Anwendung zur Behandlung von psychischen Störungen sind diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin A die Gruppe der Formel (II) bedeutet, worin insbesondere Z —NR₃—, —O— oder —S— bedeutet. Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I besitzt als A eine Gruppe der Formel III.

In einer Untergruppe steht D für eine Gruppe der Formel VI, in einer anderen Untergruppe für eine Gruppe der Formel VII, in einer dritten Untergruppe ist D=VIII, in einer 4ten Untergruppe ist D=IX, in einer 5ten Untergruppe ist D=X, in einer 6ten Untergruppe ist D=XI, in einer 7ten Untergruppe ist D=XII, in einer 8ten Untergruppe ist D=XIII, in einer 9ten Untergruppe ist D=XIV, in einer 10ten Untergruppe ist D=XV, in einer 11ten Untergruppe ist D=XVI, in einer 12ten Untergruppe ist D=XVII und in einer 13ten Untergruppe ist D=XVIII.

Bevorzugt sind jedoch Verbindungen der Formel I, worin D für Gruppen der Formeln VI und VIII steht.

Bevorzugt für die obige Indikation sind Verbindungen der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel II steht, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkyl oder (C₁₋₄)Akoxy bedeuten, R₁ sich in den Stellungen 4 oder 5 befindet und R₃ Wasserstoff, Acetyl oder (C₁₋₄)Alkyl bedeutet und die freie Bindung sich in den Stellungen 3, 4 oder 5 befindet.

Zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie sowie zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden, ist es zweckmäßig, die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen über die Nasenschleimhaut zu verabreichen.

Der nasale Weg verschafft eine einfache und rasch zum Ziel führende Verabreichungsmethode, welche leicht vom Patienten selber durchgeführt werden kann, z. B. durch Verabreichung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform, beispielsweise einer nasalen Spray- oder Tropflösung mit Hilfe eines Nasalapplikators, oder durch Einlegen eines mit dem Wirkstoff getränkten gelatinartigen Schwammes, sowie ferner Einblasen der galenischen Form als Pulver in die Nasenlöcher.

In der flüssigen nasalen Verabreichungsform sollen die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen in einem Anteil von 1 bis 30%, vorzugsweise von 5 bis 20%, insbesondere von 10 bis 15% (Gew./Volumen) anwesend sein.

Insbesondere bei der Herstellung von flüssigen nasalen Verabreichungsformen ist die Gefahr einer Kontamination mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen stets Beachtung zu schenken. Die Beschaffung eines geeigneten völlig kompatiblen Konservierungsmittels zur Vermeidung einer Kontamination z. B. mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen stellt ein Problem bei der Herstellung von nasalen Verabreichungsformen dar. Sie ist besonders kritisch für nasale pharmazeutische Zusammensetzungen, bei denen das Risiko einer Kontamination besonders hoch ist. Das Konservierungsmittel soll nicht nur im Stande sein, die anfängliche Kontamination, z. B. während der Formulierung und des Füllens der Zusammensetzung in die Behälter, zu vermeiden, sondern darüber hinaus auch die weitere mögliche Kontamination während der Benutzung, besonders wenn mehrfache Verabreichung mit einem einzigen Behälter/Applikator verlangt wird. Besonders entstehen dort Probleme, wo z. B. ein Nasalapplikator, was oft der Fall ist, nach Gebrauch während Monaten aufbewahrt wird, ehe er wieder benutzt wird. Während dieser Phase kann das ausgewählte Konservierungsmittel inaktiviert werden, z. B. durch Adsorption an die Innenwände des Applikators, durch Hitzeabbau, oder wenn das Konservierungsmittel einigermaßen flüchtig ist, durch Entweichen aus dem Applikator. Weiters besteht die Gefahr, daß während der eigentlichen Verwendungsphase (bei mehrfacher Verabreichung mit einem einzigen Applikator kann sich diese Phase über mehrere Tage oder Wochen erstrecken), der Applikator leakt wird oder auf andere Weise unerwünschte Mikroorganismen oder sonstige Keime aus der Atmosphäre oder aus den Nasenlöchern in den Applikator eindringen. Weiterhin kann die Zusammensetzung während kürzeren Perioden höheren Temperaturen, z. B. während Transport oder Lagerung, ausgesetzt sein.

Zusätzlich zu den o. e. Schwierigkeiten soll eine flüssige nasale Verabreichungsform auch noch gut verträglich sein, besonders an der direkten Anwendungsstelle.

Die flüssige nasale Verabreichungsform sollte z. B. weder die Nasenschleimhaut irritieren (z. B. keine bedeu-

tende Reizung hervorrufen) noch eine erhebliche Verminderung der ziliaren Bewegungsfrequenz hervorrufen.

Erfindungsgemäß wurde nun überraschenderweise gefunden, daß zur nasalen Verabreichung geeignete flüssige Verabreichungsformen die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen enthalten, die den hohen Stabilitäts- und Verträglichkeitsnormen für eine nasale Verabreichung genügen und für eine Verwendung in nasalen Spray-Applikatoren geeignet sind, wobei die Verabreichung in mehreren Dosen (Stößen) erfolgen kann, d. h. in Applikatoren, welche imstande sind, eine Reihe Einzeldosen über z. B. eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen abzugeben, erhalten werden können, falls man Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel verwendet. Überraschenderweise wurde auch gefunden, daß die Verwendung von Benzalkoniumchlorid, sogar bei den niedrigen für die Konservierung benötigten Konzentrationen, die nasale Resorption der Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen günstig beeinflussen und die initiale Bioverfügbarkeit der Verbindungen bei nasaler Verabreichung erhöhen kann.

Dementsprechend betrifft dieser Teil der vorliegenden Erfindung in einem ersten Aspekt eine flüssige, nasale Verabreichungsform enthaltend

1. Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen sowie ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sowie die unter Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen,
2. ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid und
3. ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, geeignet zur Anwendung auf der Nasenschleimhaut.

Vorzugsweise beträgt der Anteil des Benzalkoniumchlorids in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ca. 0,002 bis ca. 0,02, besonders ca. 0,01% (Gewicht/Volumen) der gesamten Zusammensetzung.

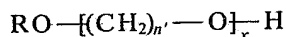
Erfindungsgemäß können die o. e. Verabreichungsformen z. B. als Tropfen oder als Spray auf die Nasenschleimhaut verabreicht werden. Wie nachfolgend beschrieben, werden sie jedoch vorzugsweise als Spray, d. h. als fein verteilte Tröpfchen, verabreicht. Eine weitere Möglichkeit die o. e. flüssige nasale Verabreichungsform in Kontakt mit der Nasenschleimhaut zu bringen, besteht darin, daß man einen gelatinartigen Schwamm (SPONGOSTAN) damit tränkt und den Schwamm dann in die Nasenlöcher einführt.

Als flüssige Verdünnungsmittel oder Träger verwendet man zweckmäßigerweise Wasser (pharmazeutischen Grades). Besonders bevorzugt ist eine wäßrige Salzlösung. Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen werden so formuliert, daß sie eine Verabreichung über den nasalen Weg erlauben. Zu diesem Zweck können sie z. B. auch minimale Mengen weiterer erwünschter Bestandteile oder Excipientien, z. B. zusätzliche Konservierungsmittel, oder z. B. ziliare Stimulantien wie Koffein, enthalten.

Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen besitzen vorzugsweise einen pH-Wert von 5,5 bis 6.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen sollten auch eine geeignete Isotonizität und Viskosität besitzen. Vorzugsweise haben sie einen osmotischen Druck von ca. 260 bis ca. 380 mOsm/Liter. Die gewünschte Viskosität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hängt von der betreffenden Verabreichungsform ab, z. B. ob nasale Tropfen oder ein nasaler Spray verabreicht werden. Für nasale Tropfen ist eine Viskosität von ca. 2 bis ca. 40×10^{-3} Pa · S. geeignet. Für nasale Sprays ist eine Viskosität von weniger als 2×10^{-3} Pa · S. geeignet.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen können selbstverständlich auch noch weitere Bestandteile, insbesondere übliche pharmazeutisch anwendbare oberflächenaktive Mittel enthalten. In diesem Zusammenhang und als weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß die Verwendung oberflächenaktiver Verbindungen bei der nasalen Verabreichung der Verbindungen deren Resorption über die Nasenschleimhaut erhöht und die initiale Bioverfügbarkeit verbessert. In diesem Fall sind nicht-ionische oberflächenaktive Mittel, beispielsweise Polyoxyalkylenäther höherer Alkohole z. B. der allgemeinen Formel XXXVI,



(XXXVI)

worin RO der Rest eines höheren Alkohols, besonders eines höheren Alkanols wie z. B. Lauryl- oder Cetylalkohol, oder eines Alkylphenols, oder eines Sterols, besonders Lanosterol, Dihydrocholesterol oder Cholesterol bedeuten, sowie Mischungen von zwei der mehreren solcher Äther bevorzugt. Bevorzugte Polyoxyalkylenäther, die für die vorliegende Erfindung verwendbar sind, sind Polyoxyäthylen- und Polyoxypropylenäther (d. h. worin n' in der o. e. Formel 2 oder 3 ist), besonders Lauryl-, Cetyl- und Cholesterylpolyoxyäthylen- und -polyoxypropylenäther, sowie Mischungen von zwei oder mehreren solcher Äther.

Besonders geeignete Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind solche, worin der Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyalkylenteil (x in der obigen Formel) zwischen 4 und 75, besonders zwischen 8 und 30 und ganz besonders zwischen 16 und 26 liegt. Die Polyäther können gemäß bekannten Methoden erhalten werden. Eine große Auswahl solcher Produkte steht kommerziell zur Verfügung und wird z. B. von der Firma Amerchol unter dem Markennamen Solulan®, von den Firmen KAO Soap, ICI und Atlas unter den Markennamen Emalex®, Brij® und Laureth® und von der Firma Croda unter dem Markennamen Cetomacrogol® verkauft.

Beispiele von Polyoxyalkylenäthern, die zur Verwendung gemäß der Erfindung geeignet sind, z. B. (POE = Polyoxyäthylenäther; POP = Polyoxypropylenäther; x = Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten

im POE/POP-Teil) sind nachfolgend aufgeführt:

1. Cholesteryläther:
 - 1.1 Solulan® C-24-POE, $x = 24$ 5
2. Äther von Lanolinalkoholen:
 - 2.1 Solulan® 16-POE, $x = 16$
 - 2.2 Solulan® 25-POE, $x = 25$
 - 2.3 Solulan® 75-POE, $x = 75$
 - 2.4 Solulan® PB-10-PPE, $x = 10$ 10
 - 2.5 Solulan® 98-POE, $x = 10$ — teilweise acetyliert
 - 2.6 Solulan® 97-POE, $x = 9$ — vollständig acetyliert
3. Lauryläther:
 - 3.1 Emalex® 709/Laureth® 9-POE, $x = 9$ 15
 - 3.2 Laureth® 4/Brij® 90-POE, $x = 4$
 - 3.3 Laureth® 23/Brij® 35-POE, $x = 23$
4. Cetyläther:
 - 4.1 Cetomacrogol®-POE, $x = 20$ bis 24 20

Lanolinalkohole sind auch bekannt als Wollfettalkohole und sind ein Gemisch von Cholesterol, Dihydrocholesterol und Lanosterol.

Bevorzugte Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind Cholesterylpolyoxyäthylenäther, d. h. Polyäther der Formel XXXVI, worin $n' = 2$ und RO ein Cholesterylrest ist, besonders solche Polyäther, worin die Anzahl der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyäthylenteil 16 bis 26, insbesondere ungefähr 24, beträgt. 25

Vorzugsweise sind solche Polyäther frei von Verunreinigungen, insbesondere von anderen Polyoxyalkylenäthern. Bevorzugt enthalten sie mindestens 75%, besonders bevorzugt mindestens 85% und ganz besonders bevorzugt mindestens 90% (Gewicht) des reinen Cholesterylpolyoxyäthylenäthers.

Falls ein oberflächenaktives Mittel, z. B. Polyoxyalkylenäther, benützt wird, wird die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorhandene Menge von dem speziell verwendeten oberflächenaktiven Mittel, von der Verabreichungsform (z. B. Tropfen oder Spray), sowie von der gewünschten Wirkung abhängig sein. 30

Im allgemeinen wird die verwendete Menge des oberflächenaktiven Mittels zwischen ca. 2,0 und ca. 200 (vorzugsweise bis ca. 100, speziell bis ca. 20), besonders zwischen ca. 5 und ca. 30 (vorzugsweise bis ca. 15) und ganz besonders ca. 10 mg/ml betragen. 35

Für die nasale Verabreichung werden die flüssigen nasalen Verabreichungsformen vorzugsweise in einen Applikator, der mit einer Vorrichtung versehen ist, die das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, z. B. in einen Nasalspray-Applikator, gebracht.

Derartige Applikatoren sind an sich bekannt und umfassen solche, die für die Verabreichung flüssiger Präparate als Tropfen oder Spray auf die Nasenschleimhaut geeignet sind. Da die Dosierung der Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen so genau wie möglich erfolgen soll, ist die Verwendung von Spray-Applikatoren, bei welchen eine genaue Regelung der verabreichten Menge möglich ist, im allgemeinen bevorzugt. Geeignete Verabreichungsgeräte sind z. B. Zerstäubungsapparate wie Pumpenzerstäuber oder Sprühdosen. Im letzten Fall wird der Applikator eine erfindungsgemäße Zusammensetzung sowie ein Treibmittel, das für die Verwendung in einem Nasalspray-Applikator geeignet ist, enthalten. Der Zerstäubungsapparat wird mit einer geeigneten Sprühvorrückung, welche das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, versehen. Solche Vorrichtungen sind im allgemeinen bekannt. 40 45

Der Behälter, z. B. ein Nasalspray-Applikator, kann eine Menge der Zusammensetzung, die für eine einzelne nasale Dosierung oder für die Verabreichung mehrerer Dosierungen z. B. über eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen ausreicht, enthalten. Die Menge der Einzeldosen wird vorzugsweise den o. e. Dosen entsprechen. 50

Die Erfindung betrifft dementsprechend ebenfalls:

A^v. einen Applikator enthaltend eine flüssige nasale Verabreichungsform, welche folgende Komponenten enthält: 55

1. Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen sowie ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen, 60
2. ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und
3. ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für eine Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet sind,

wobei der Applikator mit der Sprühvorrückung versehen ist, welche das Auftragen der pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, sowie 65

B^v. ein Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären

Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen an Personen, welche eine solche Behandlung benötigen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine galenische Form, die für nasale Verabreichung geeignet ist, und die die oben unter A^V. definierten Komponenten 1, 2 und 3 sowie gegebenenfalls noch ein oberflächenaktives Mittel enthält, an o. e. Personen auf dem nasalen Weg verabreicht.

5 Applikatoren wie oben definiert, sind vorzugsweise Sprüh-Applikatoren für nasalen Gebrauch. Vorzugsweise ermöglichen sie die Verabreichung der enthaltenen Zusammensetzung in einzelnen Dosen von ca. 0,05 bis ca. 0,15 ml, z. B. ca. 0,1 ml.

10 Geeignete Zusammensetzungen sowie die Einzelkomponenten 1, 2 und 3 zur Verwendung in einem Applikator sind solche, die vorher beschrieben wurden. Die für die Methode B^V. der Erfindung verwendbaren geeigneten Dosierungen entsprechen ebenfalls den früher angegebenen Dosierungen.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform enthaltend

- 15 1. Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen sowie ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen,
2. ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und
- 20 3. ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für eine Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet sind, sowie gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel, das zur Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet ist,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten miteinander gründlich vermischt und gewünschtenfalls die erhaltene Zusammensetzung in einen Applikator, der mit einer Sprühvorrichtung versehen ist, welche die Verabreichung der so erhaltenen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, gibt. Ferner kann mit der erhaltenen Zusammensetzung ein Schwamm (SPONGOSTAN) getränkt und der so getränkte Schwamm in die Nasenlöcher eingeführt werden.

Die Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann auf übliche Weise bestimmt werden.

30 De erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, enthaltend Benzalkoniumchlorid, sind stabil gegen Kontamination durch Keime, z. B. gemäß Standardtests, wie beschrieben von S. Urban et al. in Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B. 1972, 478—484 (1981 und Urban, Acta Pharm. Technol. 22, 247—253 [1976]). Beispielsweise wird die Zellzahl der Standardbakterien, nämlich E. coli ATCC 8739, Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und Standardfungi Cand. albicans ATCC 10 231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16 404 und Pen. stecchii ATCC 10 499, nach Impfung der Zusammensetzung innerhalb 24 Stunden auf 0,1% oder weniger herabgesetzt, wie aus Standardtests hervorgeht.

35 In einem Stabilitätstest wurde die nasale Spray-Zusammensetzung des nachfolgenden Beispiels 5 während 3 Monaten bei 30°C unter Stickstoffatmosphäre in einem Glasbehälter aufbewahrt. Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und die Fungi Cand. Albicans ATCC 10 231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16 404 und Pen. stecchii ATCC 10 499 wurden zugegeben bis zu einer Zellzahl von ca. 2×10^5 Organismen in der geimpften Flüssigkeit. Innerhalb 2 Stunden hatte die Keimzahl bis weniger als 0,1% abgenommen. Innerhalb 4 Wochen konnten keine Keime mehr nachgewiesen werden.

Außerdem werden die Zusammensetzungen gut vertragen, wie aus Standardtests hervorgeht, z. B. wird weniger als 50% Hemmung der ziliaren Bewegungsfrequenz 20 Minuten nach Verabreichung beobachtet, gemäß der Mikrophoto-oscillographischen Methode von L. Chevance et al., Acta Otolaryng. 70—28 (1970).

45 Die flüssige nasale Verabreichungsform gemäß der Erfindung besitzt vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere ermöglicht sie nach Verabreichung eine rasche Aufnahme des Wirkstoffes im Körper. So können bereits nach ca. 5 bis 10 Minuten nach nasaler Verabreichung 200 ng der Verbindung Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]-oct-3-yl-ester (Verbindung E) in 1 ml Plasma nachgewiesen werden. Bei oraler Verabreichung wird diese Wirkstoff-Konzentration im Plasma erst nach ca. 30 bis 40 Minuten erreicht. Die generelle Bioverfügbarkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen über einen Zeitraum von 6 Stunden ist nach nasaler Verabreichung in derselben Größenordnung wie nach oraler Verabreichung.

55 Die gleichen günstigen Resultate erhält man, falls man die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze sowie die unter der Formel Ia zusammengefaßten Verbindungen in einer galenischen Form verabreicht, die sich in Form eines Pulvers befindet und durch Einblasen in die Nasenlöcher eingeführt wird.

Bei Verabreichung auf nasalem Weg wird eine günstige Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung gegen Rhinitis erzielt. Dies äußert sich in einer Verminderung der nasalen Flüssigkeitssekretion. Dabei ist es von Vorteil, daß durch die Applikation der Substanzen die Ziliarbewegung der Nasenschleimhaut nicht beeinträchtigt wird.

Notwendige Dosen: 0,01 mg bis 1 mg/Stoß ein- bis mehrmals täglich angewandt.

65 Die Bestimmung der Wirkung der Verbindung E auf die Lungenembolie kann wie nachfolgend beschrieben erfolgen:

Reflexuntersuchungen werden bei spontan atmenden Kaninchen durchgeführt, die mit einer kontinuierlichen Infusion von Natriumpentobarbital anästhesiert wurden. Beide Vagi bleiben intakt, der systemische arterielle Blutdruck der Herzschlag, das Atemluftvolumen, die Atmungsgeschwindigkeit und die Plättchenzählung werden

aufgezeichnet.

KONTROLLE DES EMBOLIEREFLEXES

Durch Injektion von 1 mg Sephadex G 25 Kügelchen suspendiert in 0,2 ml Dextran (6%) in 1 Minutenintervallen in 6 Kontrollkaninchen werden Embolier reflexe hervorgerufen. Die bei Vorbehandlung mit der Verbindung E erzielte Verbesserung der a) Mortalität und b) der Cardiovasculären- und Atmungsreflex-Reaktionen auf die miliare Lungenembolie werden analysiert. Aus den Resultaten ergibt sich eine eindeutige präventive Wirkung der Verbindung E auf Lungenembolie. 5

Die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen erhöhen überraschenderweise die Resorption von anderen Wirkstoffen insbesondere von peptidischer Struktur, z. B. Salmcalcitonin, falls diese zusammen nasal verabreicht werden. 10

Beispielweise steigt bei kombinierter Verwendung der Verbindung E (15 mg) und das Salmcalcitonins (100 IE) von denen jeweils die Hälfte in jedes Nasenloch eingeführt wird die Bioverfügbarkeit vom Salmcalcitonin (AUC bis zu 2 Stunden) bei Rhesusaffen von 0,08 IE/ml/h im Plasma auf 1 m632 IE/ml/h. 15

Zur Erzielung einer günstigen Wirkung in den obigen Indikationen sollten die Verbindungen gemäß der Erfindung und insbesondere die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen dem Körper in einer Dosis von 0,01 mg/kg bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht zugeführt werden. Beim Menschen soll die täglich oral zu verabreichende Dosis von 5 mg bis ca. 300 mg einer Verbindung der Formel I betragen die in geeigneter Weise beispielsweise in geteilten Dosen bis zu 4mal täglich wie im Falle der Verbindung E in der Größenordnung von ca. 40 mg/p.o. verabreicht werden. 20

Bei nasaler Verabreichung soll die Dosis von 0,13 bis 0,4 mg pro kg Körpergewicht d. i. ca. 100 mg bis 300 mg oder 10 bis 30 Stöße des Nasalsprays pro Patient betragen.

Bei gemeinsamer Verabreichung mit einem anderen Wirkstoff hängt die verabreichte Menge einer Verbindung gemäß der Erfindung vom anderen Wirkstoff und der Art der Behandlung ab. Üblicherweise verwendet man die halbe bis $\frac{1}{10}$ der Dosis des anderen Wirkstoffes. 25

Die Verbindungen gemäß der Erfindung hemmen ebenfalls das durch Krebsbehandlung hervorgerufene Erbrechen bei Tieren wie dies Standardtests zu entnehmen ist, beispielsweise Hemmung des durch Cisplatin (10 mg/kg i. v.) hervorgerufenen Erbrechens bei Frettchen in Dosen von ca. 0,005 bis ca. 0,5 mg/kg i.v.

Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. 30

Beispiel 1

Tabletten zur oralen Verabreichung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen

Tabletten, die die unten angeführten Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in der obigen Indikation verwendet. 35

Verbindung E in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg freier Base)	16,9 mg	
Hydroxy-propyl-cellulose	1,2 mg	40
Maisstärke	12,0 mg	
Lactose	92,8 mg	
Silicagel	0,6 mg	
Magnesium stearat	1,5 mg	
Tablettengewicht	125,0 mg	45

Beispiel 2

Kapseln für orale Verabreichung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen

Kapseln, die die nachstehenden Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und wie oben beschrieben verwendet. 50

1-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]indol-3-yl)carbonsäureamid in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg Base)	16,9 mg	55
Lactose	28,7 mg	
Silicagel	1,5 mg	
Magnesium stearat	3,0 mg	
Kapselinhaltgewicht	50,1 mg	60

Beispiel 3

Injektionslösungen für i. v. Verabreichung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen

Eine Indikationslösung wird auf an sich bekannte Weise hergestellt und in einer Dosis von 10 mg des Wirkstoffes pro Tag in der obigen Indikation verwendet. 65

	A	B	C
Verbindung E in Form des Hydrochlorids	1,13 ¹⁾	2,256 ²⁾	11,282 ³⁾
5 Essigsäure (99 bis 100%)*)	1,2	0,6	0,6
Natriumacetat 3. H ₂ O*)	1,8	3,18	3,18
Natriumchlorid	8,0	7,5	6,5
Wasser für Injektion auf 1,0 ml			
10 ¹⁾ 1 mg freie Base;			
²⁾ 2 mg freie Base;			
³⁾ 10 mg freie Base; pH-Wert = 4,3;			
*) verwendeter Puffer 1/30 Molar.			

Beispiel 4

15

Kapseln für orale Verabreichung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen

5 mg und 15 mg Kapseln (nachfolgend A und B) enthaltend die unten angeführten Bestandteile, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in der obigen Indikation 2- bis 4mal täglich im Falle der Komposition A und einmal täglich im Falle der Komposition B verwendet.

	A mg	B mg
25 Verbindung E in Form des Hydrochlorids	5,641	16,92
Lactose (200 Maschen Sieb)	84,929	79,29
Lactose (100 Maschen Sieb)	84,43	79,29
Maisstärke	120,00	120,00
Silicalgel	2,00	1,50
30 Magnesiumstearat	3,00	3,00
	300 mg	300 mg

Beispiel 5

35 Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile
40 Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester · HCl	100 mg
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg
NaCl (0,9% wäBr. Lösung)	0,6 ml
Destilliertes Wasser	0,4 ml

45 Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2 µm Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

Beispiel 6

50 Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile
55 1 Methyl-N-endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,2,1]indol-3-yl-carbonsäureamid	50 mg
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg
NaCl (0,9% wäBr. Lösung)	0,83 ml
Destilliertes Wasser	0,17 ml

60 Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2 µm Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

In den Zusammensetzungen gemäß den Beispielen 1—6 können für die angegebenen Indikationen alle nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe verwendet werden.

Hiervon sind der Formel I:

65

Verbin- dung No.	A = II, R ₁	B = -CO- R ₂	Z	Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = $\pi^{(VI)}$ (VII)(pos.)	R ₈
1	H	H	NH	3	NH	endo	3 (VI)	CH ₃
2	5-F	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	H
3	H	2-Cl	NH	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
4	H	2-OCH ₃	NH	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
5	H	3-J	NH	4	O	endo	2 (VI)	CH ₃
6	H	H	NH	4	O	endo	2 (VI)	CH ₃
7	H	H	NH	4	O	endo	3 (VI)	CH ₃
8	5-Cl	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
9	4-OCH ₃	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
10	5-OCH ₃	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
11	H	H	NCH ₃	3	O	endo	2 (VI)	CH ₃
12	H	H	NH	3	O	exo	2 (VI)	CH ₃
13	5-F	H	NH	3	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
14	H	H	NCH ₃	3	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
15	H	2-CH ₃	NH	3	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
16	H	H	NH	3	NH	exo	2 (VI)	CH ₃
17	H	H	NH	3	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
18	5-Cl	H	NH	3	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
19	H	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	Bz
20	H	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	Bz
21	5-F	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	Bz
22	H	H	S	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
23	H	H	S	3	NH	endo	3 (VI)	CH ₃
24	H	H	O	3	NH	endo	3 (VI)	CH ₃
25	H	H	O	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
26	H	H	CH ₂	3	NH	endo	3 (VI)	CH ₃

Verbin- dung No.	A = II, R ₁	B = -CO- R ₂	Z	Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = $\pi^{(IV)}$ (VIII)(pos.)	R ₈
27	H	H	NH	3	NH	exo	4 (VI)	CH ₃
28	H	H	NH	3	O	exo	4 (VI)	CH ₃
29	H	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
30	H	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	n-C ₃ H ₇
31	H	H	NH	3	O	exo	2 (VI)	Bz
32	H	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	Bz
33	H	H	NH	3	O	endo	2 (VI)	H
34	5-F	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	H
35	H	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	H
36	H	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	H
37	5-CH ₃	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
38	H	2-CH ₃	NH	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
39	5-F	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
40	5-F	H	NH	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
41	5-F	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	Bz
42	H	H	NCH ₃	3	O	endo	3 (VI)	CH ₃
43	5-CH ₃	H	NH	3	NH	endo	3 (VI)	CH ₃
44	H	H	NH	5	O	endo	2 (VI)	CH ₃
45	H	H	NH	5	O	endo	3 (VI)	CH ₃
46	H	3-J	NH	5	O	endo	3 (VI)	CH ₃
47	H	H	NH	4	NH	exo	2 (VI)	CH ₃
48	H	H	NH	4	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
49	H	H	NH	5	NH	endo	2 (VI)	CH ₃
50	H	H	NH	3	O	-	VIII (3)	-

Verbin- dung No.	A = III, R ₄	B = -CO-			C	Konf.	D = $\frac{n^{(IV)}}{n^{(VII)}(\text{pos.})}$	R ₈
		R ₅	R ₆	R ₇				
51	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	O	—	VIII (3)	—
52	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	O	—	2 (VI)	Bz
53	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	O	exo	2 (VI)	H
54	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	O	endo	2 (VI)	CH ₃
55	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	O	exo	2 (VI)	Bz
56	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	O	endo	2 (VI)	CH ₃
57	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	O	endo	2 (VI)	H
58	OCH ₃	H	NH ₂	H	O	endo	2 (VI)	H
59	OCH ₃	H	NH ₂	H	O	exo	2 (VI)	H
60	OCH ₃	H	NH ₂	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
61	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
62	Cl	H	NH ₂	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
63	OCH ₃	I	NH ₂	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
64	OCH ₃	I	NHCH ₃	H	O	endo	3 (VI)	CH ₃
65	OCH ₃	H	NHCH ₃	H	O	endo	3 (VI)	CH ₃
66	Cl	H	NO ₂	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
67	OCH ₃	H	Br	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
68	H	Cl	H	Cl	O	endo	3 (VI)	CH ₃
69	OCH ₃	H	1-Pyrrolyl	Cl	O	endo	2 (VI)	CH ₃
70	OCH ₃	H	1-Pyrrolyl	H	O	endo	2 (VI)	CH ₃
71	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	NH	—	VIII (3)	—
72	H	Cl	H	Cl	O	—	VIII (3)	—
73	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	NH	—	VIII (3)	—

Verbin- dung No.	Formel II, B = -CO-			Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = Gruppe der Formel	R ₈
	R ₁	R ₂	Z					
74	H	H	NH	3	O	exo	(X)	-
75	H	H	NH	3	O	endo	(XVII) (Z = OCH ₃)*	CH ₃
76	H	H	NH	3	O	(endo)	(XVI) (1 = 3)	CH ₃
77	H	H	NH	3	O	endo	(XI)	CH ₃
78	H	H	NH	3	O	(endo)	(XVI) (1 = 2)	CH ₃
79	H	H	NH	3	O	(exo)	(XVI) (1 = 3)	CH ₃
80	H	H	NH	3	O	endo	(X)	-
81	H	H	NH	3	O	exo	(XIII) (t = 1)	CH ₃
82 (-)	H	H	NH	3	O	endo	(XI)	CH ₃
83 (+)	H	H	NH	3	O	endo	(XI)	CH ₃
84	H	H	NH	3	O	endo	(XII)	CH ₃
85	H	H	NH	5	O	endo	(XVII) (Z = OCH ₃)*	CH ₃

() = Ring ist in Sesselform.

* = (1 s*, 3 r*, 5 R*, 6 R*).

Bz = Bedeutet in R₈ Benzyl.

Verbin- dung No.	A = III, B = -CO-				C	Konf.	D = ^{n(IV)} (VIII)(pos.)	R ₈
	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇				
86	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	NH	exo	(X)	-
87	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	NH	endo	(X)	-

Ver- bin- dung No.	Formel II, B = -CO-			Carb- oxylgr. in Stellung	C	Konf.	Formel XVIII								
	R ₁	R ₂	Z				R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	m	n	o	p
88 (-)	H	H	-NH-	3	-O-	S	CH ₃	H	H	-	-	2	0	0	1
89 (+)	H	H	-NH-	3	-O-	R	CH ₃	H	H	H	H	2	0	0	1
90	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH ₃	H	H	H	H	1	0	1	0
91	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH ₃	H	H	H	H	0	1	1	1
92	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH ₃	H	H	H	H	2	0	1	0
93	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH ₃	H	H	H	H	1	1	1	0
94	H	H	-NH-	3	-O-	RS	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1	1	1	0
95	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH ₃	H	H	H	H	2	1	1	0
96	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0
97	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	CH ₃	H	H	H	H	1	0	1	0

Ver- bin- dung No.	Formel III, B = -CO-					Konf.	Formel XVIII								
	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	C		R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	m	n	o	p
98	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	NH	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0
99	OCH ₃	H	NHCH ₃	Cl	NH	RS	CH ₃	H	H	H	H	0	1	1	1

Verbin- dung No.	A = Gruppe der Formel	R ₁	R ₂	X---Y	Z	B	(Stel- lung von B)	C	D = Gruppe der Formel	(Stel- lung von g)	Konfig.	n	R ₈
100	(II)	H	H	—	NH	CO	(3)	O	(VII)		anti	3	CH ₃
101	(II)	H	H	—	NH	CO	(3)	O	(VII)		syn	3	CH ₃
102	(IV)	H	H	N=CH	—	CO	(3)	O	(VI)		α	3	CH ₃
103	(V)	H	—	—	—	CO	(3)	O	(VI)		α	3	CH ₃
104	(IV)	H	H	CH=CH	—	CO	(2)	O	(VI)		α	3	CH ₃
105	(IV)	H	H	O—CH ₂	—	CO	(3)	O	(VI)		α	3	CH ₃
106	(II)	H	H	—	NH	CO	(3)	O	(IX)		(1S*,5R*,6R*)	—	CH ₃
107	(II)	H	H	—	NH	CO	(3)	NH	(VI)		anti	3	CH ₃

		R ₄	R ₅	R ₆	R ₇								
108	(III)	H	H	CH ₃	H	SO ₂	—	O	(VIII)	3	RS	—	—
109	(III)	H	H	CH ₃	H	SO ₂	—	NH	(VIII)	3	RS	—	—
110	(III)	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	H	H	CO	—	NH	(VIII)	3	RS	—	—
111	(III)	OCH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	CO	—	NH	(VIII)	3	RS	—	—
112	(III)	H	H	H	SO ₂ NH ₂	CO	—	NH	(VIII)	3	RS	—	—

Verbin- dung No.	R ₁	R ₂	Z	Carb- oxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = Gruppe der Formel	q	R ₁₃	R ₁₄	Smp. (°C)
113	H	H	NH	2	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	133–134
114	H	H	NH	3	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	109–110
115	H	H	NH	4	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	143–144
116	H	H	NH	6	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	104–105
117	H	H	NH	7	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78,5–79,5
118	H	H	NH	5	O	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	178–179 (Zers.) (Oxalat)
119	H	3-Br	NH	5	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	131–132
120	H	3-J	NH	5	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	126–127
121	H	3-CH ₃	NH	5	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	106–107
122	H	H	NCH ₃	5	NH	—	XIX	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	139–140

Verbindung No.	A = III, B = CO				C	Konf.	D = $\frac{n(\text{VI})}{n(\text{VIII})}$ (pos.)	R ₈	Smp. (°C)
	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇					
123	H	Cl	H	Cl	O	—	3 (VI)	CH ₃	170–171 (Malonat)
124	H	Cl	H	Cl	O	—	(VIII) 3	—	159–160 (Malonat)

Verbindung No.	A = II, B = CO			Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D - (XX) (pos.)	Smp. (°C)
	R ₁	R ₂	Z					
124	H	H	NH	3	O	2R*, 3S*	(XX) 3	230-232 (Zers.)
125	H	H	NH	3	O	2S*, 3S*	(XX) 3	270-272 (Zers.) (Hydrochlorid)

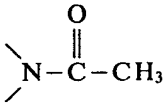
Verbin- dung No.	A = II a, B = CO			Carboxyl- gruppe in Stellung	C	D = $\frac{(VIII)}{n(VI)}$ (pos.)	R ₈	Smp. (°C)
	R ₁	R ₂	Z					
127	H	H	NH	5	NH	(VIII) 3	—	271-272
128	6-OCH ₃	H	NH	3	CH ₂	2 (VI)	H	279-281
	A = II b, B = CO					D = n (VI)		
129	H	H	—	3	O	2 (VI)	CH ₃	248-250 (Zers.) (Hydrochlorid)
	A = II c, B = CO					D = n (VI)		
130	H	H	—	3	O	2 (VI)	CH ₃	112-113
131	H	H	—	3	NH	3 (VI)	CH ₃	Beschrieben in Europ. Pat. Anm. No. 200 444

Verbin- dung No.	A = II d, B = CO			Carboxyl- gruppe in Stellung	C	D = $\frac{(VIII)}{n(VI)}$ (pos.)	R ₈	Smp. (°C)
	R ₁	R ₂	Z					
132	—	—	—	2	O	3 (VI)	CH ₃	242-243 (Hydrochlorid)
133				3	O	3 (VI)	CH ₃	233-234 (Hydrochlorid)
	A = II, B = CO							
134	H	H	NH	3	NCH ₃	3 (VI)	CH ₃	247-248 (Hydrogen- oxalat)

Verbin- dung No.	A = II, B = CO			Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D	Smp. (°C)
	R ₁	R ₂	Z					
135	H	H	S	3	O	9 s	(XXI)	176
136	H	H	S	3	O	9 r	(XXI)	125

Verbin- dung No.	A = III, B = CO				C	Konf.	D	R ₈	Smp. (°C)
	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇					
137	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	NH	MESO	(XXII)	CH ₃	232-234 (Zers.) (Hydrochlorid)

Verbin- dung No.	A = II, B = CO R ₁	R ₂	Z	Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = n(VI)	R ₈	Smp. (°C)	
138	6-OCH ₃	H	NH	3	O	MESO	2 (VI)	CH ₃	243–244 (Hydrochlorid)	5
139	6-OH	H	NH	3	O	MESO	2 (VI)	CH ₃	290 (Zers.) (Hydrochlorid)	10
140	5-CH ₃	H	NH	3	O	MESO	2 (VI)	CH ₃	284–286 (Zers.) (Hydrochlorid)	
141	H	H	NH	3	–	MESO	2 (VI)	CH ₃	278–280 (Zers.) (Hydrochlorid)	15
	A = II, B = CO							D =		
142	H	H	NH	3	O	ENDO	(XXIII)	CH ₃	274–276 (Zers.) (Hydrochlorid)	20
	A = II, B = CO							D =		
143	H	H	NH	3	O	MESO	(XXII)	CH ₃	262–263 (Zers.) (Hydrochlorid)	

Verbin- dung No.	A = IIe, B = CO R ₁	R ₂	Z	Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = n(VI)	R ₈	Smp. (°C)	
144	–	–	NH	3	O	–	2 (VI)	CH ₃	181–184 (Malonat)	30
	A = II, B = CO							D =		
145	H	H	NH	3	–	–	(XXIVa)	CH ₃	221–223	35
								D =		
146	H	H	NH	3	–	–	(XXIVb)	CH ₃	230	
								D = n(VI)		40
147	H	H		3	O	ENDO	2 (VI)	CH ₃	170–171	
148	6-OH	H	NH	3	CH ₂	MESO	2 (VI)	H	>280	45

Verbin- dung No.	A = III, B = CO R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Carboxyl- gruppe in Stellung	C	Konf.	D = XXI	Smp. (°C)	
149	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	–	NH	–	XXV	bekannt aus Europ. Patent- anm. 94 742	50
Verbindung der Formel I a, worin										
150	R ₁₅ = CH ₃ , R ₁₆ = CH ₃ und R ₁₇ und R ₁₈ = H						beschrieben in publiz. Brit. Patentanm. 21 53 821 A		Smp. 229–230°C	55

Die oben mit Schmelzpunkt charakterisierten Verbindungen sind neu und können unter Verwendung der in den Belg. Patent-
schriften 8 97 117 und 9 03 984 beschriebenen Verfahren sowie der nachfolgenden Referenzbeispiele hergestellt werden:

Referenzbeispiel für die Herstellung der Verbindung No. 147

1-Acetyl-1H-indol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3 α -yl-ester

2,84 g 1H-indol-3-carbonsäure-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3 α -yl-ester werden bei 30°C in 30 ml Tetrahy-
drofuran gelöst, die Lösung danach auf 0°C abgekühlt und bei dieser Temperatur innert 15 Minuten 5,9 ml
Butyl-Lithium zugeotropft. Es erfolgt eine leicht exotherme Reaktion. Anschließend wird noch während 1 Stunde

bei 0°C nachgerührt, danach auf -10°C abgekühlt und 0,75 ml Acetylchlorid, die in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst sind, zugetropft. Man rührt noch über Nacht bei Raumtemperatur und arbeitet danach durch Verteilung zwischen 2 N wäßriger Natriumcarbonat-Lösung und Methylenchlorid auf. Nach Verdampfen der organischen Phase erhält man ein Rohprodukt, das aus Methylenchlorid/Äthanol kristallisiert wird.

- 5 Die im Titel erhaltene Verbindung schmilzt bei 170 bis 171°C.
Referenzbeispiel betr. Herstellung der Verbindung No. 113

N-[2-N,N-Diethylamino)ethyl]indol-2-carboxamid

- 10 4,83 g Indol-2-carbonsäure werden zusammen mit 3,8 g N-Hydroxy-succinimid in 60 ml Acetonitril abs. vorgelegt. Der dabei gebildeten Suspension werden bei Raumtemperatur 6,8 g Dicyclohexylcarbodiimid, die in 30 ml Äther abs. gelöst sind, zugefügt, wobei die Temperatur rasch auf 33° ansteigt. Die anfängliche Suspension geht in eine Lösung über und Harnstoff fällt aus. Danach wird noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert und das Filtrat mit Acetonitril gewaschen.

- 15 Das Filtrat wird in einen Kolben gegeben und mit 8,5 ml (60 mM) Diäthylamino-äthylamin tropfenweise versetzt. Hierbei steigt die Temperatur von 20° auf 28°. Nach Stehen über Nacht wird zwischen 1N wäßrigem Natriumcarbonat und Methylenchlorid aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert. Smp. der Titelverbindung 133—134°.
Referenzbeispiel zur Herstellung der Verbindung No. 141

- 20 Indol-3-carbonyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3β-yl-an

a) 3-Chloro-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

- 25 95 g Pseudotropin werden in 420 ml Chloroform abs. gelöst. Bei 0°C werden 195 ml Thionylchlorid innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die erhaltene Reaktionslösung wird 4 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, dann bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Nochmals auf 60 bis 65°C erwärmt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach Verdünnen auf ca. 100 bis 150 ml durch Zugabe von Methylenchlorid wird auf Eiswasser geschüttet. Der Zugabe von 35%iger wäßriger Natriumhydroxid-Lösung wird der pH-Wert auf 11 eingestellt, durch Zugabe von Trockeneis auf pH 10 zurückgestellt. Durch Extraktion mit Methylenchlorid und Destillation der Extrakte (2^{te} Fraktion ~ 97—98°C) erhält man die Titelverbindung.

b) 3-Cyano-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

- 35 18,16 g Klaiumcyanid werden in 28 ml Wasser gelöst. Hierzu wird eine Lösung von 42 g 3-Chloro-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan in 90 ml Ethanol hinzugefügt und das erhaltene Gemisch auf 80° erwärmt. Danach wird während 22 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Einengen am Rotationserdampfer auf ca. 1/4 des Volumens wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Durch Destillation des Rückstandes am Hochvakuum bei ca. 0,4 Torr und 85°C erhält man die Titelverbindung.

- 40 c) 3-Methoxycarbonyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

- 30 g des gemäß Stufe b) erhaltenen Nitrils werden in 300 ml Methanol und 3,7 ml Wasser vorgelegt. Danach wird während ca. 1 Stunde Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet, wobei die Temperatur auf 60° (Kühlen) steigt. 45 Danach wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die erhaltene weiße Suspension wird abfiltriert, das Filtrat eingengt, mit Kaliumcarbonat auf pH 10 gestellt und 3 mal mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und abgedampft, wobei ein Öl erhalten wird. Sdp. der Titelverbindung 72—74°/0,13—0,15 mm Hg.

- 50 d) 3-Carboxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

- 25,2 g Methylester gemäß Abschnitt c) werden in 20 ml Methanol gelöst und die Lösung portionenweise mit 70 ml einer 2N wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Dauer der Zugabe ca. 1/2 Stunde, End-pH-Wert 13,2.

- 55 Nach 3stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird mit gleicher Menge 2N Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,8 eingestellt, auf ca. 300 ml Amberlite TR 120 (H⁺-Form) gegeben und mit 10% Ammoniak eluiert. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Hexan schmilzt die Titelverbindung bei 222—224° (Zers.).

e) 3-Chlor-carbonyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan

- 60 4,22 g der gemäß Abschnitt d) erhaltenen Säure werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung bei ca. 15° mit 2,8 ml Oxalylchlorid, das mit 5 ml Methylenchlorid verdünnt wurde, tropfenweise versetzt. Die erhaltene weiße Suspension wird noch 1/2 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit 50 ml Hexan verdünnt, 65 filtriert und mit Methylenchlorid/Hexan (1 : 2) gewaschen. Das so erhaltene Hydrochlorid der Titelverbindung zersetzt sich ab 205°.

f) Indol-3-carbonyl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3 β -yl-an

Aus 1,44 g Magnesium, 3,75 ml Methyljodid und 55 ml Äther abs. wird ein Grignard-Reagenz hergestellt und diesem eine Lösung von 3,51 g Indol in 20 ml Äther abs. bei Siedetemperatur zutropfen gelassen. Die erhaltene silber-graue Mischung wird 1 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann auf 0° abgekühlt und portionenweise mit 6,72 g des im Abschnitt e) beschriebenen Säurechlorid · Hydrochlorids unter leicht exothermer Reaktion versetzt. Es fällt ein Harz aus. Danach läßt man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen, wobei das Harz fest und unrührbar wird. Man läßt über Nacht stehen, setzt Wasser und Methylenchlorid zu und rührt bis zum Entstehen einer weißen Suspension. Diese wird im Scheidetrichter 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird 5mal mit Methylenchlorid und ca. 10 bis 15% Äthanol extrahiert. Die eingedampften Extrakte (ca. 5 g) werden in Methylenchlorid und 10% Methanol aufgenommen und vom umgelösten abfiltriert (Rückstand ca. 2 g).

Die Lösung auf 250 g KG 004 chromatographiert und mit Methylenchlorid und 10% Äthanol 800 g der reinen Titelverbindung erhalten.

Der obige Rückstand und 800 mg Substanz der Ausbeute der Säulenchromatographie werden zusammen aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Das so erhaltene Hydrochlorid der Titelverbindung schmilzt bei 278—280° (Zers.).

Referenzbeispiel zur Herstellung der Verbindung No. 148

3-(6-Hydroxyindolyl)-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -methyl-ke-tona) 8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3 β -essigsäure-äthylester

14 g 3-Carbaethoxy-methylen-8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan werden in 300 ml wäßrigem Ammoniak und 100 ml Toluol bei -40°C vorgelegt und mit 2,5 g Natrium versetzt. Das blaue Reaktionsgemisch wird nach 5 Minuten mit festem Ammoniumchlorid zersetzt, Ammoniak abdestilliert, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Chromatographie über Siliziumdioxid mit Essigester/Hexan (1 : 8) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl.

b) 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3 β -essigsäure-äthylester

8,4 g der gemäß Stufe a) hergestellten Verbindung werden in 350 ml Äthanol gelöst, die Lösung mit 1 g Pd/C versetzt und während 4 Stunden hydriert. Nach Filtration und Einengen wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

c) 8-Benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -essigsäure-äthylester

5,7 g der gemäß Stufe b) hergestellten Verbindung werden in 100 ml Toluol vorgelegt, mit 7,5 ml Triethylamin, danach mit 12,3 ml Chlorameisensäurebenzylester versetzt und während 3 Stunden auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml 0,1 N HCl gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen die Titelverbindung als farbloses Öl.

d) 8-Benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -essigsäure

9,1 g der gemäß Stufe c) hergestellten Verbindung werden in 60 ml Äthanol gelöst, mit 60 ml 2 N wäßriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt und während 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Äthanol wird abdestilliert, die verbleibende Wasserphase mit 10%iger Weinsäure sauer gestellt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen und Eindampfen die Titelverbindung als hellgelben Schaum.

e) 8-Benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -essigsäurechlorid

7,3 g der gemäß Stufe d) hergestellten Verbindung werden in 60 ml Chloroform gelöst, mit 4,4 ml Thionylchlorid versetzt und während 2 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird mehrmals mit Toluol versetzt, eingedampft und liefert die Titelverbindung.

f) 3-(6-Methoxyindolyl)-8-benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -methyl-ke-ton

Methylmagnesiumjodid — dargestellt aus 1,6 ml Methyljodid und 630 mg Magnesium in 80 ml Äther — wird bei Raumtemperatur mit 1,5 g 6-Methoxyindol in 70 ml Äther versetzt und während 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 0°C abgekühlt, mit 3,2 g der gemäß Stufe e) hergestellten Verbindung in 50 ml Toluol versetzt und während 2 Stunden nachgerührt, auf 2N Chlorwasserstoffsäure gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phasen werden mit wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und ergeben nach Chromatographie über Siliziumdioxid mit Essigester/Hexan (1 : 10 > 1 : 1) die Titelverbindung als farblosen Schaum.

g) 3-(6-Hydroxyindolyl)-8-azabicyclo[3.2.1]-3 β -methyl-keton

300 mg der gemäß Stufe f) hergestellten Verbindung werden in 30 ml Methylenchlorid bei -78°C vorgelegt und mit 0,8 ml Bortribromid — gelöst in 10 ml Methylenchlorid — versetzt. Nach 1 Stunde bei -78°C und $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 0°C wird mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung zersetzt und dreimal mit n-Butanol extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Phasen und Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/wässr. Ammoniak conc. (95 : 5 : 1 > 85 : 15 : 1) wird die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen isoliert. Smp. $> 280^{\circ}\text{C}$.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65